Lane Medical Library

[Aus dem pharmakologischen Institut zu Bonn.]

Experimentelle Beiträge

zur Kenntniss der

Wirkungen der Oxalbasen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

bei

der medizinischen Facultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn

eingereicht und mit den beigefügten Thesen vertheidigt

am 15. Mai 1882, Vormittags 12 Uhr

von

Joh. Nep. Mayer,
Arzt

Bonn,
Universitäts-Buchdruckerei von Carl Georgi
1882.

Meinen lieben Eltern

in kindlicher Liebe und Dankbarkeit

gewidmet.

Die vorliegende Arbeit soll sich mit der Darstellung und der vergleichenden Uebersicht dessen befassen, was seit den Untersuchungen von Hertz [1]) über das pharmakologische Verhalten der Oxalbasen festgestellt worden ist.

Durch die Zuvorkommenheit des Herrn Professor Wallach wurde es mir möglich, dem bis jetzt Bekannten eine Reihe neuer Thatsachen hinzufügen zu können, indem derselbe die Güte hatte, mir die weiteren Vertreter der genannten Gruppe: das Chloroxalmethylin, Oxalmethylin und Oxalpropylin, Körper, die erst in der letzten Zeit durch die Arbeiten von Schulze [2]) bekannt geworden sind, zur Verfügung zu stellen.

Das Studium dieser ganzen Gruppe von Körpern ist um dessentwillen so interessant, weil ihre Repräsentanten, synthetisch dargestellt, eine auffallende Aehnlichkeit mit den natürlich vorkommenden Pflanzenbasen oder Alkaloiden zeigen. Diese Aehnlichkeit ist eine doppelte; sie bezieht sich sowohl auf das chemische als auch auf das pharmakodynamische Verhalten der einzelnen Oxalbasen.

Im Jahre 1872 stellte Wallach zuerst durch Einwirkung des Phosphorchlorids auf Diaethyloxamid [3]) das salzsaure Salz einer sauerstofffreien Base von der Formel $C_6H_9ClN_2$ dar, welches in seinen chemischen Eigenschaften eine grosse Uebereinstimmung mit den Alkaloiden der Nicotingruppe zeigte. Wallach nannte den Körper Chloroxaläthylin.

Die Untersuchung der pharmakodynamischen und toxischen Wirkungen dieser neuen Base im Jahre 1875 durch Hertz [4])

---

1) Hertz: Das Chloroxalaethylin toxisch und pharmakodynamisch untersucht. Inaug.-Diss. Bonn 1875.

2) Ernst Schulze: Ueber Oxalbasen nebst einem Anhang betreffend die Darstellung primärer Amine. Ing.-Diss. Bonn 1881.

3) Diaethyloxamid entsteht neben Weingeist, wenn man Aethylamin auf Oxalsäureäther einwirken lässt.

4) l. c.

vorgenommen bewies, dass auch in physiologischer Hinsicht das Chloroxaläthylin mit den natürlichen Pflanzenbasen in Vergleich gebracht werden könne.

Dieser so gewonnene Erfolg forderte zu weiterer Arbeit auf.

Zunächst liess sich nun erwarten, einen in seinem Gesammtcharakter den natürlichen Pflanzenbasen weit näher stehenden Körper zu erhalten, wenn es gelang, das Chlor in passender Weise aus dem Chloroxaläthylin zu eliminiren. Denn wenn auch letzteres die charakteristischen Merkmale eines Alkaloides: eigentümliche physiologische Wirkungen und ringförmige Atombindung in sich vereint, so enthält es doch eben das in den natürlichen Pflanzenbasen nicht vorkommende Chlor, welches wegen seiner stark säurebildenden Eigenschaften den basischen Charakter der genannten Verbindung nothwendiger Weise abschwächen musste.

Die Darstellung der chlorfreien Base, des reinen Oxaläthylins gelang Stricker [1]) im Jahre 1880 und Hugo Schulz [2]) zeigte durch die pharmakodynamische Prüfung dieses neuen Körpers, dass das Oxaläthylin in noch viel höherem Grade als das Chloroxaläthylin den natürlichen Pflanzenbasen ähnliche Wirkungen beim Warmblüter entfalte.

Es galt also jetzt noch die entsprechenden Verbindungen der nächst höheren und niederen Reihe, also die Propylin- und Methylinbasen darzustellen und zu prüfen. Diese Aufgabe wurde, was den chemischen Theil anbelangt, von E. Schulze [3]) gelöst.

Die Resultate, welche für die Aethylinbasen bei der Prüfung am Thiere erzielt worden waren, liessen nun hoffen, dass auch die pharmakodynamische Untersuchung der neu dargestellten Oxalbasen zu gleich interessanten Aufschlüssen führen würde.

Von Herrn Dr. Hugo Schulz hierauf aufmerksam gemacht,

---

1) Stricker: Ueber Oxaläthylin und Chloroxalallylin. Diss. inaug. Bonn 1880.

2) H. Schulz: Ueber einige Wirkungen des Oxalaethylins (Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie XIII. Band.).

3) l. c.

stellte ich unter seiner Leitung im Verlaufe des vergangenen Sommersemesters am Kalt- und Warmblüter Versuche mit Chloroxalmethylin, Oxalmethylin und Oxalpropylin an. Chloroxalpropylin musste, da es nicht vorräthig war, und seiner Darstellung verschiedene Schwierigkeiten entgegenstanden, von der Prüfung ausgeschlossen bleiben; ferner verfügte ich über eine nur so geringe Quantität Oxalmethylin, dass ich, um überhaupt Resultate mit diesem Körper zu erzielen, mich darauf beschränken musste, die allgemeinen Wirkungen des Giftes beim Warmblüter zu untersuchen.

Alle Versuche lehren, um das schon an dieser Stelle zu erwähnen, dass die Anwesenheit des Chlors in diesen Verbindungen im wesentlichen nur eine stärkere und anhaltendere Narkose bedingt, als solche nach Injection der chlorfreien Basen eintritt, wie das von Hugo Schulz bereits als charakterisirender Unterschied zwischen Chloroxaläthylin und Oxaläthylin angegeben worden ist. Auf das Verhalten des Herzens hat die An- oder Abwesenheit des Chlors keinen Einfluss.

Wenn nun also auch die vorliegende Arbeit schon wegen des theilweise mangelnden Experimentirmaterials auf Vollständigkeit keinen Anspruch erheben darf, so erscheinen doch die bei den Versuchen gewonnenen Resultate interessant genug um hier ausführlich mitgetheilt zu werden.

A. Die Methylinbasen.

I. Chloroxalmethylin.

Zur Darstellung des Chloroxalmethylins [1]) vermischt man Dimethyloxamid mit Phosphorpentachlorid in bestimmten Verhältnissen. Beim Erwärmen wirken diese Stoffe aufeinander ein unter Verflüssigung und Abspaltung von Salzsäure. Das so entstandene Reaktionsprodukt ist dünnflüssig und hellweingelb gefärbt. Es wird darauf durch Destillation die Trennung desselben von dem bei der Reaktion entstandenen Phosphorchlorid

1) E. Schulze: l. c.

bewirkt, und es bleibt eine braune zähflüssige, im Wasser lösliche Masse zurück, die von den ihr anhangenden nebensächlichen Körpern mit Chloroform gereinigt wird. Dann wird nach Zusatz von concentrirter Kalilauge zu der gereinigten Substanz dieselbe mit Aether ausgeschüttelt, der Aether abdestillirt, und es bleibt die rohe Base in Form einer tief braun gefärbten öligen Flüssigkeit von widerwärtigem und betäubendem Geruche übrig. Die noch rohe Base wird dann zur weiteren Reindarstellung mit Wasserdampf destillirt, das Destillat mit Chloroform ausgeschüttelt, dieses auf dem Wasserbad entfernt und der Rückstand fraktionirt. Die so rein dargestellte Base siedet bei 205° und besitzt einen nur schwach narkotischen an Chloroxaläthylin erinnernden Geruch. Ihre Formel ist: $C_4H_5ClN_2$.

Zu meinen Versuchen benutzte ich das salzsaure Chloroxalmethylin in Wasser gelöst im Verhältniss 1 : 12. Dasselbe röthete blaues Lakmuspapier und hielt sich selbst bei längerem Stehen scheinbar unzersetzt.

a) Allgemeine Wirkungen des salzsauren Chloroxalmethylins auf den Kaltblüter.

Versuch 1.

Mittelgrosse, frischgefangene Rana esculenta.

9,30 Erhält 0,01 Gramm salzsaures Chloroxalmethylin unter die Rückenhaut.

9,35 Das Thier macht lebhafte Bewegungen und Sprünge. Respiration 80 in der Minute.

9,45 Wiederholte subcutane Injektion von 0,02 Gramm Chloroxalmethylin.

9,50 Das Thier sitzt ruhig da, Anfassen desselben ruft nur träge Bewegungen hervor; Kneifen der Zehen dagegen löst kräftige Sprünge aus.

9,52 Die Rückenlage wird ertragen, die Extremitäten sind fest an den Körper angezogen.

10,03 Kehrt in die Bauchlage zurück und bleibt ruhig sitzen.

10,20 Erneuerte subcutane Injektion von 0,01 Gramm Chloroxalmethylin.

10,25 Erträgt wieder die Rückenlage, die Extremitäten bleiben an den Körper angezogen. Beim Kneifen der Zehen reagirt das Thier durch stärkeres Anziehen der Beine. Reizung der Bauchhaut hat heftige Abwehrversuche zur Folge. Corneareflex erfolgt bei Berührung prompt, die Respiration nimmt an Frequenz und Intensität ab.

10,45 Das Thier kehrt in die Bauchlage zurück.

11,00 Subcutane Injektion von 0,02 Gramm Chloroxalmethylin.

11,15 Die Rückenlage wird nun andauernd ertragen. Die Extremitäten bleiben auch jetzt noch an den Körper angezogen.

11,35 Kneifen der Zehen ruft erst spät schwache Muskelzuckungen hervor.

11,45 Reaktion auf Reize wird gar nicht mehr beobachtet, die Extremitäten bleiben ausgestreckt liegen. Bloslegung des Herzens, dasselbe steht in Systole still. Die Diastole wird nur noch als wellenförmige über das contrahirte Herz hingehende Bewegung erkannt. Corneareflex ist noch erhalten. Die Respiration steht still.

11,55 Reizung des durchschnittenen Markes ruft Zuckungen in allen Extremitäten hervor.

Versuch 2.

Grosse frisch gefangene Rana esculenta.

11,5 Erhält 0,05 Gramm salzsaures Chloroxalmethylin unter der Rückenhaut.

11,10 Das Thier reagirt beim Anfassen durch unbeholfene Sprünge.

11,15 Es erträgt vorübergehend die Rückenlage; liegt im übrigen flach auf dem Bauch, die hinteren Extremitäten an den Körper angezogen.

11,20 Respiration 64 in der Minute; das Thier reagirt beim Kneifen der Zehen durch kräftiges Anziehen der Extremitäten.

11,40 Die Rückenlage wird andauernd ertragen, die Bloslegung des Herzens hat jedoch noch ziemlich heftige Abwehrversuche zur Folge. Die Systole ist stark ausgeprägt; 32 Herzcontraktionen in der Minute.

11,55 Die Reaktion auf Reize wird lebhafter, das Thier kehrt endlich in die Bauchlage zurück. Erneuerte Injektion von 0,05 Gramm Chloroxalmethylin.

12,00 40 Herzcontraktionen in der Minute; stärkste Systole. Der Herzmuskel erscheint während derselben ganz hell roth. Das Thier liegt auf dem Rücken, die Extremitäten sind angezogen, die Reaktion auf Reize wird schwächer. Der Corneareflex ist noch deutlich, die Respiration beträgt 20 in der Minute.

12,15 32 Herzcontraktionen in der Minute; die Diastole nimmt jedoch an Ausgiebigkeit mehr und mehr ab; die Respiration ist geschwunden. Reaktion erfolgt nur noch auf starke Reize spät und schwach.

12,45 An dem contrahirten Herzen sind nur noch etwa 20 wellenförmige Bewegungen als Ausdruck der Diastole zu bemerken. Die Extremitäten sind immer noch angezogen.

2,00 Vollständiger Herzstillstand; allgemeine Lähmung. Reizung des durchschnittenen Markes ruft keine Reaktion hervor.

Versuch 3.

Grosse Rana esculenta.

11,8 Erhält 0,1 Gramm salzsaures Chloroxalmethylin unter die Rückenhaut.

11,12 Das Thier sitzt ruhig da, reagirt beim Anfassen durch unbeholfene Sprünge, erträgt die Rückenlage, die Extremitäten sind an den Körper angezogen.

11,15 Respiration 44 in der Minute, zuweilen aussetzend.

11,17 Stärkeres Kneifen der Extremitäten und der Bauchhaut löst keine Reaktion aus. Der Corneareflex erfolgt deutlich und prompt.

11,25 Die Bloslegung des Herzens geht ohne jede Abwehr vor sich. 36 Contraktionen in der Minute. Dabei kommt jedoch die Diastole kaum mehr zu Stande.

11,34 Kneifen der Zehen löst erst spät stärkeres Anziehen der Extremitäten aus.

11,38 Die Diastole wird etwas deutlicher. Der Corneareflex erfolgt prompt. Die Extremitäten sind dauernd an den Körper angezogen.

11,42 24 schwache Herzcontraktionen. Reizung der Bauchhaut ruft schwache Zuckungen der Bauch- und Extremitätenmuskulatur hervor.

11,55 Das Herz steht in Systole vollkommen still. Jede Reaktion ist geschwunden. Die Extremitäten bleiben ausgestreckt liegen. Respiration gleich Null.

12,00 Auf Reizung des durchschnittenen Markes erfolgen nur schwache Zuckungen in der Extremitätenmuskulatur.

Betrachten wir die Resultate, welche sich für die Wirkung des Giftes aus diesen drei Versuchen ergeben, so bemerken wir, dass, sobald das Erregungsstadium, welches naturgemäss der Application der sauer reagirenden Flüssigkeit folgt, vorübergegangen ist, sich zunächst eine deutlich wahrnehmbare Narkose einstellt. Der Frosch sitzt ruhig da, ohne sich durch Anstossen aus seiner Lage vertreiben zu lassen. Die Narkose des Thieres steigert sich dann je nach der Dosis des Giftes in längerer oder kürzerer Frist derart, dass es ohne Widerstreben und andauernd die Rückenlage erträgt. Die Reflexerregbarkeit erleidet anfänglich keine Veränderung, erst in den spätern Stadien der Vergiftung schwindet sie allmählig mehr und mehr, bis endlich schon stärkere Reize erforderlich werden, um nach einem gewissen Zeitintervall fibrilläre Muskelzuckungen als Reaktion hervorzurufen. Der Cornearefiex ist lange Zeit gut erhalten. Die Extremitäten bleiben nach Application selbst grosser Dosen des Giftes dauernd an den Körper angezogen, und eine Lähmung derselben beobachten wir erst dann, wenn überhaupt alle Lebenserscheinungen am Schwinden sind. Besonders interessant erscheinen die Wirkungen des Giftes auf das Herz des Kaltblüters. Ein bedeutendes Prävaliren der Systole über die Diastole an Intensität und Dauer und der endliche Stillstand des Herzens in Systole waren bei allen drei Versuchsthieren deutlich zu constatiren.

Es wurde nun in den folgenden Versuchen die Einwirkung des Chloroxalmethylins auf das Herz genauer controlirt.

b) Wirkung des salzsauren Chloroxalmethylins auf das Herz des Kaltblüters.

Versuch 4.

Bei zwei gleich grossen Fröschen wurde um 10 Uhr 30 M. das Herz blos gelegt und nach Ablauf von etwa einer Viertel Stunde die Frequenz desselben beobachtet.

	Versuchsthier.		Controlthier.
10,50	Herz 56 mal in der Minute contrahirt.	10,55	Herz 58 mal in der Minute contrahirt.
11,0	subcutane Injektion von 0·,02 Gramm salzs. Chloroxalmethylin.		
11,7	56 Contraktionen in der Minute. Die Herzthätigkeit ist in der Weise geändert, dass die Systole aufs stärkste ausgesprochen ist, die Diastole ist nur von sehr kurzer Dauer und geringer Intensität.	11,7	58 Contraktionen in der Minute.
11,15	52 Herzcontraktionen.		
11,22	48 Contraktionen. Die Diastole wird wieder ausgiebiger. Es prävalirt jedoch die Systole immer noch in hohem Masse.	11,22	58 Contraktionen.
11,30	44 Herzcontraktionen.		
11,45	42 Herzcontraktionen.	11,55	56 Contraktionen.
12,0	40 Herzcontraktionen. Das Thier, welches vorübergehend die Rückenlage ertragen, erholt sich mehr und mehr. Die Diastole nimmt an Intensität zu.		

Um eine deutlichere Wirkung des Giftes zu erzielen, wurde ein mittelgrosser Frosch nach Bloslegung des Herzens mit einer grösseren Dosis von Chloroxalmethylin vergiftet.

Versuch 5.

	Versuchsthier.	Controlthier.
5,25	Fensterung des Herzens.	5,25 Fensterung des Herzens.
5,45	72 Herzcontraktionen in der Minute.	5,45 76 Herzcontraktionen in der Min.
5,50	subcutane Injektion von 0,05 Gramm salzs. Chloroxalmethylin.	
5,52	72 Herzcontraktionen.	
5,55	Das Thier liegt flach auf dem Bauche, es erträgt die Rückenlage. Für eine kurze Zeit beobachtet man ein fast vollständiges Stillstehen des Herzens in Systole, während die Diastole nur durch eine immer schnell vorübergehende dunklere Verfärbung des Herzmuskels angedeutet wird.	
6,0	60 Herzcontraktionen in der Minute.	74 Herzcontraktionen in der Minute von vollständig normaler Beschaffenheit.
6,7	Herzcontraktionen ebenso wie 6 Uhr. Die Respiration ist aussetzend; Reflexerregbarkeit erhalten, Extremitäten dauernd an den Körper angezogen.	
6,10	Die Diastole wird etwas deutlicher. 56 Herzcontraktionen in der Min.	
6,15	50 Herzcontraktionen in der Min.	
6,20	44 Herzcontraktionen in der Min.	
6,30	40 Herzcontraktionen in der Min.	68 Herzcontraktionen in der Min. Sonst wie oben.
6,45	35 Herzcontraktionen in der Min. Das Herz steht mehr und mehr in Systole still, die Diastole wird nur	

noch durch wellenförmige über das contrahirte Herz hingehende Bewegungen angedeutet.

7,5 Die Extremitäten bleiben jetzt ausgestreckt liegen. Die Reflexerregbarkeit ist vollständig geschwunden, auch der Cornearefiex. An dem contrahirten Herzen sind nur noch einzelne ganz schwache Bewegungen zu bemerken.

7,10 Vollkommener Herzstillstand in Systole. 68 kräftige Herzcontraktionen in der Minute. Der Frosch macht lebhafte Bewegungen.

Die angeführten Versuche zeigen uns eine intensive Einwirkung des Chloroxalmethylins auf das Herz des Kaltblüters. Nach der Injection des Giftes wird die Herzthätigkeit schnell in der Weise geändert, dass für einige Minuten das Herz fast andauernd aufs stärkste contrahirt ist und die Diastole nur durch geringe Bewegungen und immer schnell vorübergehende rothe Verfärbung des contrahirten Herzmuskels angedeutet wird. Allmählig kommt dann die Diastole wieder in etwas ausgiebigerer Weise zu Stande. Es prävalirt jedoch die Systole an Intensität und Dauer beständig über der Diastole. Im weiteren Verlaufe nimmt dann die Herzfrequenz je nach der Grösse der angewandten Dosis des Giftes mehr oder weniger schnell ab und schliesslich erfolgt, wenigstens bei grösseren Dosen, Stillstand des Herzens in Systole, indem die Contraktionen immer undeutlicher werden. Nach kleineren Dosen beobachtet man allmähliche Rückkehr der Herzthätigkeit zum normalen Verhalten.

Bei einer so augenfälligen Wirkung des Giftes erschien es geboten, durch das Experiment zu entscheiden, auf welchem Wege diese Veränderung der Herzthätigkeit bedingt wird.

Wie bekannt hängt die Regelmässigkeit der Herzaktion von einer zusammenwirkenden Reihe einzelner Faktoren ab. Vor allem sind es die im Vagus zum Herzen verlaufenden

Fasern, die hierbei zu berücksichtigen sind, nicht weniger auch die im Herzen selbst liegenden Nervencentren. Beruhte nun die Veränderung der Herzthätigkeit durch das Chloroxalmethylin auf einer Reizung der hemmenden Nervenfasern, so musste sich dieselbe durch Atropin beseitigen lassen, dessen lähmender Einflusss auf den Vagus ja bekannt ist. Umgekehrt: wirkte das Chloroxalmethylin auf die Herznerven lähmend ein, so musste es gelingen, durch dasselbe den tetanisirenden Einfluss des Muscarins auf den Vagus aufzuheben. Endlich auch konnte eine direkte Beeinflussung der im Herzen selbst gelegenen Centren durch das Chloroxalmethylin statthaben.

Ob und inwieweit das Chloroxalmethylin auf diesem letzteren Wege auf die Herzaktion einwirkt, wird am besten durch Beobachtung der Thätigkeit eines ausgeschnittenen und in die Lösung des Giftes gebrachten Herzens entschieden. Die Beantwortung dieses Theiles der Frage soll uns jedoch erst am Schlusse der Arbeit beschäftigen, da für die übrigen Oxalbasen dasselbe zu entscheiden ist. Wir wollen zunächst sehen, in welcher Weise Chloroxalmethylin auf das atropinisirte Herz und umgekehrt, wie Atropin auf das durch Chloroxalmethylin vergiftete einwirkt, ferner ob Chloroxalmethylin den durch Muskarin bedingten diastolischen Herzstillstand aufzuheben vermag.

Versuch 6.

Chloroxalmethylin und Atropin.

Bei zwei gleich grossen frisch gefangenen Ranae esculentae wurde um 11 Uhr 15 Min. das Herz blos gelegt.

	A.	B.
11,25	60 kräftige Herzcontraktionen in der Minute.	64 kräftige Herzcontraktion. in der Minute.
11,30	Herzcontractionen wie 11 Uhr 25 Min. Erhält 0,1 Chloroxalmethylin subcutan.	Herzcontraktionen wie 11 Uhr 25 Min.
11,33	Herzcontraktionen 64 in der Minute, der Modus der Contractionen	Erhält 0,1 Gr. Chloroxalmethylin subcutan.

	ist in der Weise geändert, dass die Diastole nur in sehr beschränktem Masse zu Stande kommt und schnell vorüber geht, die Systole dagegen stark ausgeprägt ist.	Herzthätigkeit das vollkommen gleiche Bild wie A. Herzcontraktionen 64.
11,35	der Frosch liegt flach auf dem Bauch 54 Herzcontractionen in der Minute.	58 Herzcontraktionen in der Minute.
11,37	36 Herzcontraktionen in der Minute.	
11,45	24 Herzcontraktionen in der Minute. Die Diastole wird ein wenig ausgiebiger.	30 Herzcontraktionen in der Minute.
11,51	Der Frosch erhält jetzt eine subcutane Injection von 0,0005 Atropin sulf.	
11,53	Der Modus der Herzaktion zeigt keine Aenderung. Diastole schwach, Systole stark ausgeprägt. 24 Herzcontraktionen in der Minute.	26 Herzcontraktionen in der Minute.
11,57	24 Herzcontraktionen in der Minute.	
11,59	20 Herzcontraktionen in der Minute. Subcutane Injektion von 0,0005 Atropin sulf.	24 Herzcontraktionen in der Minute.
12,05	Eine Aenderung der Herzaktion ist auch jetzt nicht zu beobachten. 18 Herzcontraktionen in der Minute.	
12,15	10 ganz schwache Herzcontraktionen, der Herzmuskel erscheint contrahirt.	15 Herzcontraktionen, Diastole kommt nur mehr sehr beschränkt zu Stande.

Versuch 7.

Atropin und Chloroxalmethylin.

Bei zwei gleich grossen Ranae esculentae A und B wurde um 11 Uhr 50 Min. das Herz blos gelegt.

	A.	B.
12,02	56 Herzcontraktionen in der Min.	54 Herzcontraktionen in der Min.
12,03	Subcutane Injektion von 0,0005 Atropin. sulf.	SubcutaneInjektion von 0,0005 Atropin. sulf.
12,07	64 Herzcontraktionen in der Min.	58 Herzcontraktionen in der Min.
12,10	64 Herzcontraktionen in der Min.	58 Herzcontraktionen in der Min.
12,17	56 Herzcontraktionen in der Min.	
12,25	50 Herzcontraktionen in der Min.	
12,32	Ebenso. Subcutane Injektion von 0,05 Chloroxalmethylin.	
12,35	48 Herzcontraktionen in der Min.	58 Herzcontraktionen in der Min.
12,38	46 Herzcontraktionen in der Min.	
12,45	Subcutane Injektion von 0,05 Chloroxalmethylin.	
12,47	42 Herzcontraktionen in der Min.	44 Herzcontraktionen in der Min.
12,50	36 Herzcontraktlonen in der Min.	
12,55	28 Herzcontraktionen in der Min. Die Contractionen werden immer schwächer und undeutlicher, indem die Diastole kaum mehr zu Stande kommt.	32 Herzcontraktionen in der Min.

Diese letzten Versuche weisen darauf hin, dass weder das Atropin dem Chloroxalmethylin entgegen wirkt, noch dieses die Wirkung des Atropin aufzuheben vermag; vielmehr schienen sich beide Gifte in ihrer Wirkung gegenseitig zu unterstützen.

Es galt jetzt, den Einfluss des Chloroxalmethylins auf das durch Muscarin vergiftete Herz zu prüfen.

Versuch 8.

Muscarin und Chloroxalmethylin.

Zwei mittelgrosse Ranae esculentae (A und B) erhielten je 0,01 Gr. einer frisch dargestellten Muscarinlösung [1]) subcutan injicirt. Nach Ablauf einer halben Stunde, als beide die Rückenlage ertrugen, wurde das Herz blosgelegt. Bei A. war vollständiger diastolischer Herzstillstand eingetreten, bei B. erfolgten zwar noch regelmässige Herzcontraktionen, deutliche Systole kam jedoch nicht mehr zu Stande.

	A.	B.
5,15	Absoluter diastolischer Herzstillstand.	30 Herzcontraktionen.
5,25	Ebenso. Der Frosch erhält jetzt 0,05 Gramm salzsaures Chloroxalmethylin subcutan.	
5,27	Es erfolgen hinter einander 18 Herzcontraktionen, die sich durch eine sehr stark ausgeprägte Systole auszeichnen. Die folgenden Contraktionen lassen an Intensität nach, und es steht das Herz schliesslich in Diastole still.	30 Herzcontraktionen in der Minute [2]).
5,29	6 mässig starke Contraktionen.	
5,37	subcutane Injektion von 0,1 Cloroxalmethylin.	

---

1) Dieselbe wurde in folgender Weise bereitet: Von einem vorräthig gehaltenen alkoholischen Extract von Fliegenpilzen wurden 50 Cbcm. fast zur Trockne verdampft, mit absolutem Alkohol wieder aufgenommen, mit Schwefelsäure bis zur ganz schwach sauren Reaktion versetzt, die dabei sich ausscheidenden schwefelsauren Salze (Kaliverbindungen) abfiltrirt und das Filtrat von neuem eingedampft, mit 10 Cbcm. Aqua dest. wieder aufgenommen.

2) Es ist ausdrücklich hervorzuheben, dass während bei B. die „Herzcontraktionen“ nur eine regelmässige Bewegung des diastolisch erweiterten Herzens darstellten, bei A. kräftige Systole bis zur Blutleere des Herzmuskels erfolgte.

5,38 Es erfolgen 24 Herzcontraktionen mit deutlich ausgesprochener Systole.

5,40 Nur die Atrien contrahiren sich.

5,52 Stillstand des Herzens. subcutane Injektion v. 0,05 salzs. Chloroxalmethylin. 25 Herzcontraktionen in der Minute.

5,55 36 heftige Herzcontraktionen in der Minute.

6,10 28 Herzcontraktionen in der Minute. Systole stark ausgesprochen. Die Frequenz der Herzcontraktionen nimmt jetzt allmählig ab, dieselben zeigen aber deutlich die Wirkung der Chloroxalmethylinvergiftung.

Versuch 9.

Zwei grosse Ranae esculentae erhalten 0,01 Gr. derselben Muscarinlösung wie in Versuch 8.

	A.	B.
9,30	Fensterung des Herzens. Stillstand desselben in Diastole.	Fensterung des Herzens. Stillstand desselben in Diastole.
9,42	Ebenso. Der Frosch erhält jetzt eine subcutane Injektion von 0,05 Gramm salzsaurem Chloroxalmethylin.	
9,45	Es beginnen am Ventrikel kräftige Contraktionen. Der Herzmuskel nimmt eine ganz helle Färbung an. 20 Herzcontraktionen in der Minute.	
9,46	20 kräftige Contraktionen in der Minute.	
9,48	18 mässig starke Contraktionen.	
9,50	Das Herz steht still.	

10,07 Einzelne schwache Contraktionen; alsdann steht das Herz wieder still. Herzstillstand in Diastole.

Chloroxalmethylin ist, wie vorstehende Beobachtungen zeigen, im Stande, ebenso wie Atropin den durch Muscarin bedingten Herzstillstand aufzuheben. Da nun Muscarin durch heftige Reizung des Vagus wirkt, so erscheint der Schluss berechtigt, dass Chloroxalmethylin denselben Nerven lähmt, eine Annahme die durch die Atropinversuche an Wahrscheinlichkeit gewinnt. Die Frage, ob bei der Einwirkung des Chloroxalmethylin auf die Herzthätigkeit auch die im Herzmuskel selbst liegenden Centren in Betracht kommen, werden wir, wie bemerkt an einer anderen Stelle erörtern.

c) Allgemeine Wirkung des salzsauren Chloroxalmethylins auf Warmblüter.

Versuch 10.

Kleine, mehrere Wochen alte Katze. Gewicht 600 Gramm.

11,10 Erhält 0,2 Gramm salzsaures Chloroxalmethylin unter die Rückenhaut.

11,13 Das Thier sitzt still in der Ecke; es beginnt alsbald ein ziemlich heftiger Speichelfluss; die Pupillen reagiren prompt.

11,15 Die Bewegungen des Thieres sind vollkommen normal.

11,30 Der Speichelfluss hält in gleicher Stärke an, das Thier sitzt soporös da, es lässt sich ergreifen ohne irgendwie dagegen zu reagiren. Pupillen functioniren prompt. Die Respiration ist normal.

11,50 Ebenso wie 11 Uhr 30.

12,10 Die Katze zeigt wieder ein ganz normales Verhalten; der Speichelfluss ist nur mehr sehr unbedeutend [1]).

---

1) Ich nahm davon Abstand, das Thier mit noch grösseren Dosen von Chloroxalmethylin zu vergiften, da die Versuche mit Chloroxalaethylin, von Schulz und Hertz angestellt, mich belehrten, dass durch grössere Dosen der chlorhaltigen Verbindungen nur eine stärkere Narkose erzielt würde.

Versuch 11.

Kleines Kaninchen.

11,08 Erhält 0,05 Gramm salzsaures Chloroxalmethylin unter die Rückenhaut.

11,13 Kauert ruhig am Boden; die Respiration ist beschleunigt und unregelmässig.

11,20 Respiration 112 in der Minute.

11,26 Respiration 76 in der Minute.

11,36 Nochmals 0,05 salzsaures Chloroxalmethylin subcutan injicirt.

11,40 Zuweilen erfolgen ganz leichte allgemeine Zuckungen; der Corneareflex tritt prompt ein.

11,46 Kriecht spontan umher.

11,50 Respiration 60 in der Minute.

11,55 Respiration 48. Die Pupillen reagiren prompt. Das Thier liegt ruhig am Boden.

12,15 Das Thier zeigt ein vollkommen normales Verhalten.

Der Einfluss des Chloroxalmethylin auf den Organismus des Warmblüters ist, wie die beiden Versuche uns belehren, ziemlich unbedeutend. Als Hauptsymptom macht sich sowohl bei der Katze als auch (cf. Versuch 13) beim Hunde eine deutliche Narkose geltend, während solche bei dem Kaninchen kaum zu bemerken ist. Dazu gesellt sich bei der Katze ein ziemlich starker, anhaltender Speichelfluss, bei dem Hunde mehrfaches Erbrechen. Im Uebrigen sind sämmtliche Functionen des Thieres ganz normal, nur wäre beim Kaninchen die anfänglich sehr beschleunigte Respiration hervorzuheben.

II. Oxalmethylin.

Zur Darstellung des Oxalmethylins[1]) wird ein Gemisch von 10 Gramm jodwasserstoffsaurem Chloroxalmethylin, 9 Gramm Jodwasserstoffsäure (spez. Gew. 1,9) und 1,5 Gramm amorphen Phosphors in einem Rohre eingeschmolzen während 6 Stunden auf 135° — 140° erhitzt. Der Inhalt der Röhre wurde alsdann in eine Flasche umgefüllt, das während des Pro-

1) E. Schulze: Ueber Oxalbasen etc. pag. 8.

zesses entstandene Jodphosphonium durch vorsichtigen Wasserzusatz zerstört, das Ganze dann durch Hinzufügen von concentrirter Kalilauge stark alkalisch gemacht; das Oxalmethylin wurde nun mit Chloroform ausgeschüttelt, die Lösung von der Lauge getrennt und der fractionirten Destillation unterworfen. Die so erhaltene Base — $C_4H_6N_2$ — siedet constant bei 197° bis 198°. Dieselbe erwies sich bei der Prüfung als chlorfrei, ist in jedem Verhältniss mit Wasser mischbar, reagirt stark alkalisch und zeigt einen sehr schwachen, halb narkotischen, halb an Fisch erinnernden Geruch; sie ist schwerer als Wasser, spez. Gewicht = 1,0363 bei einer Temperatur von 16°. Zu meinen Versuchen benutzte ich das salzsaure Oxalmethylin in Wasser gelöst im Verhältniss 1 : 10. Dasselbe röthete blaues Lackmuspapier.

Die Prüfung des Oxalmethylins am Kaltblüter musste, wie schon bemerkt, wegen der geringen Quantität, die mir von dem Gifte zu Gebote stand, unterbleiben, und beschränkte ich mich darauf, die Wirkung desselben auf den Warmblüter festzustellen.

Gleichwohl glaube ich aus der Uebereinstimmung, welche unter sämmtlichen übrigen chlorhaltigen und chlorfreien Basen bezüglich ihrer Herzwirkung beim Kaltblüter obwaltet, für das Oxalmethylin den Schluss ziehen zu dürfen, dass es ebenso, wie wir es eben vom Chloroxalmethylin gesehen haben, die Herzthätigkeit beeinflusst. Vollständig different dagegen von dem Chloroxalmethylin wird sich die chlorfreie Base betreffs der übrigen Wirkungen beim Kaltblüter verhalten. Hierin wird es sich vielmehr an das Oxaläthylin und -propylin anlehnen.

Wirkungen des salzsauren Oxalmethylins auf den Warmblüter.

Versuch 12.

Kleine etwa 3 Wochen alte Katze. Gewicht 370 Gramm.

9,30 Erhält 0,17 Gramm Oxalmethylin subcutan unter die Rückenhaut.

9,35 Alsbald nach der Injektion läuft das Thier jagend im Zimmer umher und sucht sich zu verkriechen.

9,40 Setzt sich in eine dunkle Ecke. Auf die Versuche es von dort zu vertreiben, reagirt das Thier durch heftiges Schlagen und Beissen. Die Respiration ist beschleunigt, Die Pupillen reagiren gut.

10,10. Respiration 80 in der Minute. Es beginnt am ganzen Körper ein mässig starkes Zittern, die Haare sind gesträubt. Die Katze sitzt still da.

10,30 Das Zittern nimmt an Stärke zu.

10,35 Subcutane Injektion 0,5 Oxalmethylin.

10,45 Die Katze sitzt zusammengekauert in der Ecke. Das Zittern wird immer heftiger. Die Pupillen sind erweitert.

11,00 Starker klonischer Krampfanfall, dem bald ein heftiger Opisthotonus folgt.

11,05 Die Versuche des Thieres sich zu bewegen misslingen, da es seiner hintern Extremitäten nicht mehr mächtig ist. Mässiger Speichelfluss tritt auf.

11,7 Heftiger Opisthotonus; derselbe wiederholt sich immer wieder, wenn die Katze versucht den Kopf aufzulegen.

11,10 Die Krämpfe lassen nach; das Thier liegt somnolent da. Ein Schlag auf den Tisch genügt jedoch um wieder den heftigsten Opisthotonus hervorzurufen. Der Speichelfluss ist verstärkt. Respiration 120 in der Minute. Die Pupillen sind ad maximum dilatirt.

11,15 Die Narkose wird nur mehr ab und zu durch einen tonischen Krampfanfall unterbrochen, die Respiration ist immer noch jagend; der heftige Speichelfluss hält an.

11,35 Die Respiration ist weniger beschleunigt. Die Krämpfe treten nicht mehr spontan auf, wohl aber noch nach einem Schlag auf den Tisch.

11,55 Respiration 80 in der Minute. Die Katze liegt vollkommen ruhig und somnolent da. Der Speichelfluss hält noch an, ebenso auch das Zittern.

1,40 Respiration 64 in der Minute. Der Speichelfluss hat aufgehört. Ein Schlag auf den Tisch ruft nur noch ganz leichte Krämpfe hervor. Die Bewegungen des Thieres sind sehr unbeholfen und von einem heftigen Zittern der Extremitäten begleitet; es legt sich schnell wieder nieder

und verharrt andauernd in dieser Lage. Die Pupillen reagiren ziemlich gut.

Es möge hier noch ein Versuch Platz finden, der an zwei gleich grossen Hunden mit gleichen Dosen der chlorhaltigen und der chlorfreien Base des Vergleiches halber angestellt wurde.

Versuch 13.

Oxalmethylin und Chloroxalmethylin.

Zwei kleine mehrere Wochen alte Hunde vom selben Wurf.

	A.	B.
10,20	Erhält 0,24 Gramm salzs. Oxalmethylin unter die Rückenhaut.	Erhält 0,24 Gramm Chloroxalmethylin unter die Rückenhaut.
10,22	Die Bewegungen werden zitternd und unbeholfen.	Zeigt ein ganz normales Verhalten, läuft lebhaft umher.
10,25	Erbricht; das Zittern wird heftiger und verbreitet sich über den ganzen Körper, es ist besonders in der Nackengegend stark ausgesprochen.	Sitzt still da.
10,35	Es erfolgt wiederum heftiges Erbrechen.	Bewegungen werden nur selten ausgeführt, erscheinen aber ganz normal.
10,45	Nur mit Mühe und unter immer heftiger werdendem Zittern führt das Thier Bewegungen aus. Es ist der hinteren Extremitäten nicht mehr mächtig.	Erbricht ebenfalls heftig.
11,15	Das Thier sitzt während der ganzen Zeit ruhig da. Benommenheit ist nicht wahrzunehmen. Das Zittern hält an.	Taumelnder Gang, sitzt meist ruhig da und lässt den Kopf hängen.
11,25	Bewegungen werden nur mit den Vorderbeinen ausgeführt. Die hintern Extremitäten sind gelähmt.	Liegt soporös da, lässt sich durch Anstossen nicht aus seiner Lage

		vertreiben. Zuweilen beobachtet man ein mässig starkes Zittern am ganzen Körper.
11,55	Das Thier bewegt sich jetzt wieder ohne jede Anstrengung auch mit Benutzung der Hinterextremitäten.	Heftiges Erbrechen, sonst ebenso wie 11 Uhr 25.
12,20	Zeigt wieder ein ganz normales Verhalten.	Hat sich ebenfalls wieder erholt.

Diese Versuche lehren uns in dem Oxalmethylin ein auf den Organismus des Warmblüters auf das heftigste einwirkendes Gift kennen. Alsbald nach der Injektion desselben macht sich bei der Katze eine gewaltige durch heftiges Schlagen und Beissen sich kundgebende Erregung geltend; ein allgemeines über den ganzen Körper verbreitetes Zittern tritt auf, welches sich allmählich zu starken klonischen Krämpfen steigert, die häufig entweder spontan oder bei Erschütterung der Unterlage oder wenn das Thier seine Lage zu ändern versucht, durch den heftigsten Opisthotonus unterbrochen werden. Gleichzeitig stellen sich beständig anhaltender Speichelfluss, ferner Mydriasis und endlich beginnende Lähmung der hintern Extremitäten ein. Die Respiration ist auf dem Höhestadium der Vergiftung auf's äusserste beschleunigt.

Bei dem Hunde sind die Wirkungen des Giftes im Allgemeinen die nämlichen, wie wir sie auch bei der Katze beobachteten. Zittern, das besonders stark in der Nackengegend ausgesprochen ist, beginnende Lähmung der Extremitäten sind auch hier deutlich sichtbar. Speichelfluss tritt hier nicht auf, wohl aber mehrmaliges heftiges Erbrechen.

Um auf den bedeutenden Unterschied zwischen chlorhaltiger und chlorfreier Base aufmerksam zu machen, genügt es auf die S. 20 und flgd. angeführten Versuche und auf den vergleichenden Versuch S. 22 hinzuweisen.

Während wir nach Application der chlorhaltigen Base im wesentlichen nur eine je nach Auswahl des Thieres stärkere oder schwächere Narkose von Speichelfluss oder Erbrechen be-

gleitet auftreten sahen, bringt die chlorfreie Base die eben dargestellten heftigsten Wirkungen bei den Warmblütern hervor.

Der Thatsache, dass die chlorfreie Base in ihren Wirkungen sich völlig anders verhält als die chlorhaltige, werden wir auch bei den anderen Oxalbasen begegnen, und wollen wir es deshalb unterlassen, schon jetzt auf den Grund dieses Unterschiedes näher einzugehen.

Nur möchte ich zum Schlusse noch darauf aufmerksam machen, dass, wie Versuch 11 zeigt, Kaninchen sich fast völlig indifferent gegen Chloroxalmethylin verhalten. Auch scheinen Hunde auf die beiden Gifte viel schwächer zu reagiren als Katzen.

B. Die Aethylinbasen.

I. Chloroxalaethylin.

Zur Darstellung des Chloroxalaethylins[1]) vermischt man Diäthyloxamid mit Phosphorpentachlorid in bestimmten Verhältnissen. Beim Erwärmen treten alsdann die beiden Körper unter Salzsäureentwicklung in Wechselwirkung. Das so entstehende Reaktionsprodukt ist flüssig und hellgelb gefärbt. Lässt man dasselbe ruhig stehen, so tritt gewöhnlich nach einiger Zeit noch einmal unter Wärmeentwickelung eine starke Salzsäureabspaltung ein. Die ganze Masse färbt sich dunkelbraun und nun fällt bei Zusatz von Wasser nichts mehr aus. Das bei der Reaktion zugleich entstandene Phosphoroxychlorid wird abdestillirt und es hinterbleibt ein Rückstand, das salzsaure Salz einer starken Base. Diese wird durch geeignete Operation abgeschieden und stellt dann zunächst eine schwach gelb gefärbte ölige Flüssigkeit dar. Die dem Rohprodukt noch anhängenden Verunreinigungen werden jetzt durch Rectification

---

1) Wallach: Methode zur Darstellung sauerstofffreier Basen. („Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft zu Berlin", Band VII p. 326 Berlin 1874.)

von ihm getrennt, und es bleibt endlich ein wasserhelles öliges Liquidum von stark narkotischem Geruche und stark alkalischer Reaction übrig. Dasselbe ist brennbar und hat ein spezifisches Gewicht von 1,1420; ist in Alkohol, Aether und viel Wasser löslich, in warmem Wasser viel unlöslicher als in kaltem. Das Chloroxalaethylin hat die Formel $C_6H_9ClN_2$.

Die Untersuchungen, welche Hertz in seiner oben citirten Inauguraldissertation niedergelegt hat, erstrecken sich auf die Prüfung des Chloroxaläthylins in seiner Wirkung sowohl auf den Kalt- als auch auf den Warmblüter. Es sei mir gestattet die Ergebnisse der Hertz'schen Versuche hier in Kürze mitzutheilen.

a) Allgemeine Wirkungen des salzsauren Chloroxalaethylins auf den Kaltblüter.

Nach Injektion mittelgrosser Dosen (0,05 gr) von Chloroxalaethylin wird die Rückenlage bald andauernd ertragen, während die Reflexerregbarkeit für eine kurze Zeit vollkommen gut erhalten bleibt. Allmählich nimmt dann dieselbe immer mehr und mehr ab, so dass sie nach Verlauf etwa von 3viertel Stunden vollständig geschwunden ist. Selbständige Muskelkrämpfe werden nicht beobachtet (Vers. 1—9).

Ein Versuch, den ich selbst mit Chloroxalaethylin an einer mittelgrossen Rana esculenta anstellte, ergab dieselben Resultate. Nur wäre noch hervorzuheben, dass man hier ebenso wenig wie nach Chloroxalmethylin Lähmungen im motorischen System beobachten konnte, wie sie nach Application der chlorfreien Basen wie wir noch sehen werden, so deutlich auftreten, vielmehr blieben die Extremitäten von Anfang an fest an den Körper angezogen.

b) Wirkung des salzsauren Chloroxalaethylins auf das Herz des Kaltblüters.

Die von Hertz angestellten Versuche, zur Ermittelung der Einwirkung des Chloroxalaethylins auf das Herz des Kaltblüters, entsprechen ebenfalls in ihren Resultaten den vorbezüglichen Versuchen mit Chloroxalmethylin. Es ergibt sich aus

denselben folgendes: Nach mittleren Dosen des Giftes wird die Frequenz der Herzcontraktionen um ein bedeutendes herabgesetzt (Vers. 1); die Herzaktion ist ausgezeichnet durch energische Systole (Vers. 11 und 13); später nimmt jedoch die Intensität der Herzcontraktionen bedeutend ab. Ferner: Steht die Herzthätigkeit unter dem Einflusse des Chloroxalaethylin, so ruft Muscarin auch in grösseren Dosen injicirt keinen diastolischen Herzstillstand mehr hervor; umgekehrt jedoch hebt Chloroxalaethylin den diastolischen durch Muscarin bedingten Herzstillstand auf und veranlasst kräftige Contraktionen (Vers. 33—39).

c) Wirkung des salzsauren Chloroxalaethylins auf den Warmblüter.

Hertz injicirte einer 5 Wochen alten Katze (Gewicht 500 Gramm) 0,1 Gramm Chloroxalaethylin unter die Rückenhaut. Nach Verlauf von 10 Minuten machten sich bei dem Thiere „Zittern, Unruhe, unsichere Haltung und schwankender Gang" als erste Wirkung des Giftes geltend. Ungefähr 25 Minuten nach der Injektion „sitzt das Thier soporös da; auf den Boden gesetzt, zeigt es sich unbeholfener als ein gesundes Controlthier" (Vers. 14). Diese Erscheinungen wiederholen sich bei allen Versuchen an der Katze. Die Versuche am Kaninchen ergaben, dass sich dasselbe ebenso indifferent gegen Chloroxalaethylin wie gegen die chlorhaltige Methylinbase verhält (Vers. 20). Beim Hunde tritt auch nach Injektion von Chloroxalaethylin Erbrechen auf (Vers. 22).

Wir sehen, dass, was die Art der Einwirkung auf den Organismus des Warmblüters anbelangt, zwischen Chloroxal-Aethylin und -Methylin eine volle Uebereinstimmung herrscht; es wäre nur noch zu entscheiden, ob auch die Intensität der Wirkung für beide Gifte eine gleiche ist. Doch hierauf wollen wir später zurückkommen.

II. Das Oxalaethylin.

Zur Darstellung des Oxalaethylins wurden 10 Gramm jodwasserstoffsaures Chloroxalaethylin mit 4,5—5,0 Gramm Jodwasserstoffsäure (spezifisches Gewicht = 1,825) und 0,8 Gramm amorphen Phosphors im verschlossenen Rohre 8—9 Stunden auf 170—180° erhitzt, die Ausbeute an constant siedender Basis betrug 78—80%. Die mit derselben nach dem Verfahren von Carius vorgenommene Prüfung auf Chlor ergab nicht einmal eine Trübung des mit Wasser versetzten Reactionsproduktes. Die Base siedet constant bei 212,5—213° und stellt im frischen Zustande eine wasserhelle ölige Flüssigkeit dar, die bei längerem Stehen im Sonnenlichte sich schwach gelblich färbt. Der Geruch derselben ist stark narkotisch, wenn auch weniger intensiv als der des Monochlorproduktes. Der Körper brennt leicht mit bläulicher Flamme; er löst sich in Wasser, Alkohol und Chloroform. Spezifisches Gewicht 0,9820. Die Elementaranalyse führte für das Oxalaethylin zu der Formel $C_6H_{10}N_2$.

Schulz' Untersuchungen über die Wirkungen des salzsauren Oxalaethylins auf den thierischen Organismus sind in dem „Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie" (Bd. XIII) ausführlich wiedergegeben, so dass ich mich darauf beschränken könnte, auf diese Arbeit hinzuweisen und hier nur die Resultate dieser Untersuchungen kurz anzuführen. Gleichwohl möge es mir gestattet sein, um auch hier wieder auf den bedeutenden Unterschied zwischen chlorhaltiger und chlorfreier Base hinzuweisen, zwei der Schulz'schen Versuche direkt anzuführen.

Schulz benutzte zu seinen Versuchen eine Lösung des salzsauren Oxalaethylins im Verhältniss 1:10, dieselbe reagirte völlig neutral.

---

1) G. Stricker: Ueber Oxalaethylin und Chloroxalallylin. Diss. ing. Bonn 1880.

a) Allgemeine Wirkung des salzsauren Oxaläthylins auf den Kaltblüter.

Versuch (Bd. XIII des Archivs f. exper. Path. u. Pharm. p. 306).

Grosse frisch gefangene Rana esculenta.

2,44 Erhält 0,0034 Gramm salzsaures Oxaläthylin in 0,5 Wasser unter die Rückenhaut.

2,46 Respiration 80 in der Minute.

3,02 Nochmals 0,0034 Gramm subcutan.

3,08 Reagirt weniger lebhaft, wenn angestossen; bleibt beim Anfassen still sitzen. Kneifen der Zehen löst kräftige Sprungbewegungen aus.

3,15 Zieht jetzt, wenn man die Zehe kneift, nur die Extremitäten langsam an den Körper. Cornearefflex erfolgt bei Berührung prompt.

3,18 Respiration stark beschleunigt, aber flach; das Thier macht einen deutlich benommenen Eindruck. Nach einiger Zeit springt es spontan weg und verhält sich von da ab wieder ganz normal.

4,14 0,034 Gramm Oxaläthylin subcutan.

4,20 Reagirt beim Anfassen mit Sprüngen.

4,45 Nachdem das Thier die letzten 25 Minuten ganz ruhig dagesessen; lässt es sich flach auf den Tisch legen. Es zeigten sich folgende Veränderungen:

Die hinteren Extremitäten sind völlig gelähmt, bleiben lang und ausgestreckt liegen, während das Thier vergebliche Versuche macht auf den Vorderbeinen weiter zu kriechen. Erschütterung des Tisches erregt keine Reflexbewegungen, dagegen genügt ein sanftes Anfassen der Zehen an den Hinterbeinen, um Krämpfe in beiden Extremitäten, auch der nicht berührten auszulösen. Dieselben bestehen in lebhaften, jedoch in ihrem Auftreten und ihrer Reihenfolge unregelmässigen Zuckungen der einzelnen Muskelgruppen. Legt man das Thier auf den Rücken, so macht es spontan schwache Versuche sich aus dieser Lage zu befreien, die Hinterbeine bleiben dabei unausgesetzt regungslos liegen.

4,55 Herz blosgelegt; 56 Contraktionen in der Minute. Auch jetzt noch genügt leises Berühren der Zehen, um die eben geschilderten Muskelkrämpfe auszulösen.

5,23 Die Muskelkrämpfe dauern fort.

5,28 Durchschneidung des Halsmarkes. Gleich darauf verschwindet die Reaktion auf tactile Reize in den hinteren Extremitäten. Starkes Quetschen der Zehen ruft nur ganz geringe fibriläre Zuckungen in der Umgegend der gequetschten Stelle hervor.

Als Hauptunterscheidungsmoment zwischen der Wirkung der chlorhaltigen und der chlorfreien Base tritt uns zunächst die nach Application der ersteren bald beginnende und schnell vollkommen werdende Narkose entgegen. Allerdings stellt sich die letztere auch nach Oxaläthylin ein. Während aber nach kleinen Dosen der chlorhaltigen Base die Rückenlage nach kurzer Zeit andauernd ertragen wird, sind von der chlorfreien bedeutend grössere Dosen erforderlich, um dieselbe Wirkung erst in einer viel längeren Zeit zu erzielen. Weiterhin unterscheiden sich die beiden Gifte bezüglich ihres Einflusses auf die Reflexthätigkeit. Nach der Vergiftung mit Chloroxaläthylin verschwindet diese bald vollständig. Nach Injektion von Oxaläthylin dagegen ist nach Anwendung kleiner Dosen „die Reflexerregbarkeit anfänglich in eigenthümlicher Weise gesteigert, so dass ein leises Berühren der Zehen genügt, um partielle Muskelcontraktionen hervorzurufen. Nach grösseren Dosen sind schon stärkere Reize nöthig, um diese eigenthümlichen Muskelzuckungen auszulösen. Hier jedoch wie auch im weiteren Verlauf der Vergiftung mit mehreren kleinen Dosen treten die Muskelbewegungen auch spontan auf.“ (Schulz). Letzteres ist nach Chloroxaläthylin wieder nicht der Fall. Ebenso wenig sehen wir, wie schon erwähnt, nach Application dieses Giftes Lähmungserscheinungen wie sie nach Einfuhr der chlorfreien Base von den Hinterextremitäten aus sich über den ganzen Körper verbreiten.

b) Wirkung des salzsauren Oxalaethylins auf das Herz des Kaltblüters.

Hier zeigt sich eine vollkommene Uebereinstimmung der Wirkungen der chlorfreien Base mit denen der chlorhaltigen. Die Frequenz der Herzcontraktionen nimmt beständig ab. (Vers. 3). Die Herzaktion zeichnet sich aus durch eine energische und lang anhaltende Systole, so dass die Diastole anfänglich nur in sehr beschränktem Masse zustande kommt. (Vers. 3). Allmählich nimmt nach grösseren Dosen auch die Intensität der Herzaktion mehr und mehr ab, so dass schliesslich Stillstand des Herzens erfolgt. Eine antagonistische Wirkung zwischen Oxaläthylin und Atropin und umgekehrt ist nicht zu constatiren. (Vers. 5 u. 6). Der diastolische durch Muscarin bedingte Herzstillstand wird durch Oxaläthylin aufgehoben. (Vers. 7).

c) Wirkung des salzsauren Oxalaethylins auf den Warmblüter.

Um auch hier auf den Unterschied der Wirkung zwischen chlorhaltiger und chlorfreier Base hinzuweisen, sei es gestattet, einen vergleichenden Versuch von Schulz direkt anzuführen:

Zwei mittelgrosse Katzen von demselben Wurfe, O. 500 Gramm C. 470 Gramm schwer.

	O.	C.
9,45	0,4 Oxaläthylin subcutan.	0,4 Chloroxaläthylin subcutan.
9,52	Geifert etwas; jagende Respiration.	
9,55	Pupille mittelweit, träge bei Lichtwechsel reagirend. Das Thier schreit, ist unruhig.	Pupille normal eng, Athmung ruhig und gleichmässig. Taumelt, fällt auf die Seite, richtet sich aber wieder auf und geht weiter.
10,02	Die Speichelsecretion, welche anfänglich bestand, ist ganz geschwunden. Heftige allgemeine	Taumelnder Gang. Starke Speichelabsonderung.

	klonisch-tonische Krämpfe, am Nacken beginnend, ungefähr eine halbe Minute lang dauernd. Dann liegt das Thier leise heulend auf dem Bauch. Pupillen ad maximum dilatirt.	
		Brechbewegungen, während welcher dicker schaumiger Speichel aus dem Munde fliesst.
10,10	Liegt still da, jagende Athmung, zuweilen wie im Traume aufheulend.	Läuft wenn gescheucht wieder ziemlich sicher umher.
10,12	Reagirt nur durch einmaliges Auffahren und Heulen auf C.'s Versuche.	Versucht mit O zu spielen.
10,17	Unruhig im Zimmer umherlaufend, rennt gegen die Wände, heult. Fortgesetzt jagende Respiration. Gleichgiltig beim Anfassen.	Beständig starke Speichelsekretion. Bissig beim Anfassen. Pupille normal.
10,20	Kurzer, schnell vorübergehender allgemeiner Krampfanfall.	
10,25	Wird im heftigsten Krampfe hin und her geschleudert mit vorgestreckten Krallen. Macht den Eindruck der grössten Wuth. Es folgen 3 Paroxysmen derart rasch aufeinander mit kurzen Ruhepausen.	Sitzt ruhig in einer Ecke, lässt den Kopf hängen, Athmung 50 bis 60 in der Minute.
10,29	Wiederholte Krampfanfälle, während deren das Thier hoch in die Luft geschleudert wird. Die Mundhöhle erscheint trocken.	Liegt jetzt auf dem Bauche, reagirt aber auf Anstossen,
10,35	Unter wiederholten Krämpfen tritt der Tod ein.	Liegt flach auf dem Bauche, macht dann wieder Versuche zu gehen.
	Brusthöhle geöffnet, die Vorhöfe contrahiren sich noch 3 Minuten	

lang. Der Herzmuskel blieb 12 Minuten lang reizbar, dann stand das Herz in Diastole still.

11,20 Hat fortgesetzt still dagelegen. Die Pupillen reagiren prompt.

12,30 Hat sich wieder etwas erholt. Die Speichelsecretion besteht noch fort.

Das Thier wurde dann zur weiteren Beobachtung in seinen Stall zurückgebracht. Die Pupillen blieben fortgesetzt normal, Fresslust stellte sich, wenn auch schwach, erst am folgenden Tage wieder ein.

Wie bei den Methylinverbindungen, so sehen wir auch hier wiederum den deutlichsten Unterschied zwischen den Wirkungen der chlorhaltigen und der chlorfreien Base obwalten. Auf der einen Seite treten nach Injection des Oxaläthylin allgemeine Erregung, klonisch-tonische Krämpfe, stärkste Mydriasis, Lähmung der Speicheldrüsennerven nach schnell vorübergegangenem Stadium der Reizung dieser Nerven ein. Auf der anderen Seite beobachten wir nach Chloroxaläthylin im wesentlichen nur die Narkose.

Wir wollen nun wieder zur Darstellung der eigenen, mit Oxalpropylin gewonnenen Versuchsresultate übergehen.

C. Das Oxalpropylin.

Das Oxalpropylin entsteht, wenn man 9 Gramm jodwasserstoffsaures Chloroxalpropylin mit einer gleichen Menge Jodwasserstoffsäure und 0,5 Gramm amorphen Phosphors während 6 Stunden auf 135 — 140° erwärmt. Die neu gewonnene Base zeigt auch in grösseren Mengen nach der Methode von Carius

1) Ernst Schulze: l. c.

mit rauchender Salpetersäure und Silbernitrat erhitzt, keine Spur von Chlorsilberfällung.

In reinem Zustande stellt sie eine wasserhelle, bei 229 — 230° siedende ölige Flüssigkeit dar, von schwach narkotischem Geruch, die mit Wasser in jedem Verhältnisse mischbar ist. Auch in Alkohol, Aether, Chloroform, Benzol und Petroläther ist sie löslich. Die Base ist leichter als Wasser, ihr specifisches Gewicht = 0,9526 bei 17°. Auf die Zunge gebracht bewirkt sie ein starkes Brennen und zeigt dann einen widerlichen, betäubend bittern Nachgeschmack. Die chemische Formel für Oxalpropylin ist $C_8H_{14}N_2$. Zu meinen Versuchen benutzte ich das salzsaure Oxalpropylin in Wasser gelöst im Verhältniss 1:10. Die Lösung röthete blaues Lackmuspapier.

I. Allgemeine Wirkung des salzsauren Oxalpropylins auf den Kaltblüter.

Versuch 26.

Lebhafte Rana esculenta.

11,25 Erhält 0,05 Gramm salzsaures Oxalpropylin unter die Rückenhaut. Gleich darauf springt das Thier lebhaft umher.

11,27 Die Pupillen werden eng; auf Reiz und zuweilen auch spontan erfolgen heftige Sprünge. Im Uebrigen sitzt der Frosch ruhig da. Respiration 14 in der Minute.

11,35 Das Thier richtet sich plötzlich hoch auf, fällt dabei auf den Rücken und bleibt so liegen, ohne den Versuch zu machen, in die Bauchlage zurückzukehren; reagirt auf leichtes Kneifen der Zehen durch schnelle Contraktion der Extremitäten und Bauchmuskulatur. Die Respiration tritt nur mehr ganz vereinzelt auf.

11,37 Das Herz wird blosgelegt. Die Reaktion auf diesen Eingriff ist ziemlich heftig. Die Herzaktion ist nur von mittlerer Energie; die Pupillen sind fortgesetzt sehr eng.

11,40 Herzcontraktionen 28 in der Minute.

11,45 Von Zeit zu Zeit erfolgen kurze Zuckungen der Bauch- und Extremitätenmuskulatur. Die Reaktion auf Kneifen erfolgt prompt.

12,00 In die Bauchlage zurückgebracht, liegt das Thier flach auf dem Tische. Es versucht, sich den einwirkenden Reizen zu entziehen, vermag dies aber nicht, da die hinteren Extremitäten völlig gelähmt sind. Die Respiration steht vollkommen still.

12,07 28 Herzcontraktionen in der Minute.

12,09 Zuckungen in allen Extremitäten und der Bauchmuskulatur.

12,20 24 Herzcontraktionen.

12,22 Reagirt auf intensive Reize durch ganz geringe fibrilläre Muskelzuckungen.

12,38 Schwache spontane Bewegungen.

1,58 Herzcontraktionen 24 in der Minute.

3,30 Herzcontraktionen 20 in Gestalt wellenförmiger Bewegungen über das contrahirte Herz. Allgemeine Lähmung.

Versuch 27.

Grosse Rana esculenta.

11,15 Erhält 0,1 Gramm salzsaures Oxalpropylin unter die Rückenhaut. Alsbald lassen die lebhaften Sprünge des Thieres nach, es kriecht unbeholfen umher.

12,20 Die Pupillen werden eng; der Frosch erträgt andauernd die Rückenlage. Die Respiration steht still, die hinteren Extremitäten bleiben ausgestreckt liegen.

12,25 Das Thier reagirt kaum mehr auf Kneifen der Zehen durch fibrilläre Muskelzuckungen, der Corneareflex ist nicht mehr vorhanden.

12,35 Das Thier bietet das Bild vollkommener Lähmung, die Pupillen weit.

12,40 Zuweilen spontan und auch auf intensive Reize erfolgen fibrilläre Zuckungen der Bauch- und Extremitätenmuskulatur. Absoluter Stillstand der Respiration.

12,45 Die Bloslegung des Herzens ruft gar keine Reaktion hervor.

12,50 28 wellenförmige Bewegungen über das contrahirte Herz. Kurze spontane Zuckungen der Unterextremitäten.

1,00 20 Herzcontraktionen in der Minute.

3,30 Absoluter Herzstillstand, vollkommene Lähmung.

Wie die Versuche zeigen, ist die Wirkung des Oxalpropylins bei dem Kaltblüter im allgemeinen der des Oxaläthylins analog.

Als nächste Wirkung mittlerer Dosen des Giftes tritt eine ziemlich stark erhöhte Reflexerregbarkeit auf; der Frosch antwortet auf geringe Reize durch die heftigsten Sprünge. Bald nimmt jedoch die Erregbarkeit an Intensität ab, sie bleibt aber bis in die spätesten Stadien der Vergiftung erhalten, in denen auf stärkere Reize fibrilläre Zuckungen der Bauch- und Extremitätenmuskeln erfolgen. Bei grösseren Dosen ist eine Erhöhung der Reflexerregbarkeit nicht zu bemerken. Hier macht sich vielmehr alsbald nach der Injektion des Giftes die Narkose geltend, welche übrigens auch nach mittleren Dosen in kurzer Zeit so deutlich ausgesprochen ist, dass der Frosch keine Versuche mehr macht in die Bauchlage zurückzukehren. Gleichzeitig mit der letzteren Erscheinung stellt sich eine Lähmung im motorischen System ein, die, an den Hinterextremitäten beginnend, sich allmählig über die ganze Muskulatur verbreitet. Spontane Zuckungen der Extremitäten und der Bauchmuskulatur werden auch hier zahlreich beobachtet. Die Respiration steht bald vollkommen still.

Die Veränderungen, welche das Oxalpropylin in der Herzthätigkeit hervorruft, wurden in den nun folgenden Versuchen geprüft.

II. Wirkungen des salzsauren Oxalpropylins auf das Herz des Kaltblüters.

Versuch 28.

Bei zwei mittelgrossen Ranae esculentae wurde um 4 Uhr das Herz blosgelegt.

Versuchsthier.	Controlthier.
4,20 52 Herzcontraktionen in der Minute.	56 Herzcontraktionen in der Minute.
4,32 Erhält eine subcutane Injektion von 0,02 Gramm salzsaurem Oxalpropylin unter die Rückenhaut.	

4,36	60 Herzcontraktionen in der Minute, ausgezeichnet durch eine energische Systole.	56 Herzcontraktionen in der Minute.
4,40	Ebenso.	
4,43	54 Herzcontraktionen in der Minute.	
4,45	46 Herzcontraktionen. Der Frosch erträgt vorübergehend die Rückenlage.	
4,55	44 Herzcontraktionen.	54 Herzcontraktionen in der Minute.
5,25	40 Herzcontraktionen in der Minute, eine ordentlich ausgebildete Diastole kommt nicht mehr zu Stande.	
5,42	30 Herzcontraktionen.	
5,52	26 Herzcontraktionen.	
6,05	24 Herzcontraktionen in der Minute. Von jetzt ab hob sich die Thätigkeit des Herzens wieder.	50 Herzcontraktionen in der Minute.

Versuch 29.

Bei zwei gleich grossen Ranae esculentae wird um 10 Uhr 15 Min. das Herz blosgelegt.

	Versuchsthier.	Controlthier.
10,45	60 Herzcontraktionen in der Minute.	60 Herzcontraktionen in der Minute.
10,55	Erhält eine subcutane Injektion von 0,01 salzsauren Oxalpropylins.	
11,25	Die Anzahl der Herzcontraktionen bleibt constant 60 in der Minute.	60 Herzcontraktionen in der Minute.
11,30	Subcutane Injektion von 0,02 gr salzsauren Oxalpropylins.	
11,35	52 Herzcontraktionen in der Minute. Die Herzthätigkeit ist in der charakteristischen Weise verändert. Es wurde nun von Zeit zu Zeit die Frequenz der Herz-	56 Herzcontraktionen in der Minute.

	contraktionen beobachtet und folgende Zahlenreihe erhalten. 52, 48, 36, 30, 24, 20, 18.	
12,33	Die Zahl der Herzcontraktionen hebt sich allmählig wieder, das Ueberwiegen der Systole über die Diastole an Intensität und Dauer ist geschwunden. Nachmittags 3 Uhr beträgt die Herzaktion wieder 26. Im übrigen liegt das Thier auf dem Rücken. Reaktion auf Reize jedoch erfolgt gar nicht.	54 Herzcontraktionen in einer Min. Der Frosch macht lebhafte Bewegungen und Sprünge.

Ebenso wie bei den bisher untersuchten Oxalbasen sehen wir also auch nach Injektion des Oxalpropylins folgende Veränderungen in der Herzthätigkeit auftreten.

Nach kleineren Dosen des Giftes steigt in den ersten Minuten die Anzahl der Herzcontraktionen um ein geringes, oder sie bleibt doch wenigstens dieselbe wie vor der Injektion. Dabei zeigt jedoch der Modus der Contraktionen schon eine grosse Veränderung, indem wir ein deutliches Ueberwiegen der Systole über die Diastole an Intensität und Dauer beobachten. Diese Art der Herzthätigkeit hält lange an. Gleichzeitig sinkt aber die Frequenz der Contraktionen um ein Bedeutendes. Später kehrt das Herz allmählich zu seiner normalen Thätigkeit zurück und die Frequenz der Contraktionen nimmt wieder zu. Nach grösseren Dosen des Giftes (Vers. 26 u. 27) erfolgt schliesslich Stillstand des Herzens in Systole.

Nach diesen Resultaten war zu erwarten, dass das Oxalpropylin sich dem Atropin und Muskarin gegenüber in gleicher Weise verhalten werde, wie die Methylin- und Aethylinbasen.

Versuch 30.

Oxalpropylin und Atropin.

Zwei mittelgrosse Ranae esculentae erhalten 10 Uhr 25 Min. je 0,025 Gramm salzsaures Oxalpropylin unter die Rückenhaut.

	Versuchsthier.	Controlthier.
10,40	Beide ertragen die Rückenlage. Die Bloslegung des Herzens hat bei beiden noch ziemlich heftige Abwehrversuche zur Folge.	
10,55	24 Herzcontraktionen in der Minute. Die Systole überwiegt die Diastole an Intensität und Dauer. Subcutane Injektion von 0,005 Atropin sulf.	30 Herzcontraktionen in der Minute. Modus derselben wie beim Versuchsthier.
11,00	24 Herzcontraktionen in der Minute. Eine Aenderung in dem Modus derselben ist nicht wahrzunehmen.	26 Herzcontraktionen in der Minute.
11,45	20 Herzcontraktionen in der Minute. Sonst ebenso wie um 11 Uhr.	22 Herzcontraktionen in der Minute.
11,48	Erneuerte Injektion von 0,005 Atrop. sulf.	
12,05	18 Herzcontraktionen. Eine Aenderung ist nicht zu erkennen.	

Versuch 31.

Atropin und Oxalpropylin.

	Versuchsthier.	Controlthier.
	Grosse Rana esculenta.	Grosse Rana esculenta.
9,0	Bloslegung des Herzens.	Bloslegung des Herzens.
9,15	60 Herzcontraktionen in der Minute.	56 Herzcontraktionen in der Minute.
9,20	Subcutane Injektion von 0,005 gr Atropinum sulf.	Subcutane Injekt. von 0,005 gr Atr. sulf.
9,25	Herzcontraktionen 56 in der Minute; stark ausgebildete Systole.	54 Herzcontraktionen in der Minute; kräftige Systole.
9,40	50 Herzcontraktionen in der Minute.	50 Herzcontraktionen in der Minute.
10,05	Subcutane Injektion von 0,05 gr salzsaurem Oxalpropylin.	

10,10 Herzcontraktionen 40 in der Minute. Eine Aenderung in der Herzaktion ist nicht zu bemerken. — 45 Herzcontraktionen in der Minute.

10,22 Herzcontraktionen 28.

10,13 Herzcontraktionen 24.

10,35 Herzcontraktionen 22 in der Minute. — 30 Herzcontraktionen in der Minute.

Versuch 32.

Muscarin und Oxalpropylin.

Zwei gleich grosse Ranae esculentae erhielten 10 Uhr 20 Min. je 0,01 Gramm einer frisch dargestellten Muscarinlösung unter die Rückenhaut. 10 Uhr 30 Min. wurde das Herz blosgelegt.

Versuchsthier.	Controlthier.
10,40 Absoluter diastolischer Herzstillstand.	Absoluter diastolischer Herzstillstand.
10,41 Erhält eine subcutane Injektion von 0,1 Gramm salzsaurem Oxalpropylin unter die Rückenhaut.	
10,45 Es beginnen an dem Herzventrikel deutlich wahrnehmbare Bewegungen, die sich allmählig auch auf die Atrien fortpflanzen. Dieselben nehmen schnell an Stärke zu und steigern sich bald zu vollkommen ausgebildeten Contraktionen.	
10,49 24 normale Herzcontraktionen in der Minute.	
10,52 26 Herzcontraktionen in der Minute.	
10,55 Das Herz steht still.	
11,00 Es beginnen wieder kräftige Contraktionen des Ventrikels und auch der Vorhöfe; 20 in der Minute. Systole stark ausgeprägt.	Absoluter Herzstillstand.

11,05 Herzstillstand in Systole, die Vorhöfe arbeiten noch.

11,07 Auch der Ventrikel nimmt wieder an der Arbeit theil. Contraktionen 30 in der Minute.

11,10 32 kräftige Herzcontraktionen, kräftige Ventrikelarbeit.

11,22 Herzcontraktionen 32 in der Minute, die Arbeit des Ventrikels wird immer schwächer.

11,40 Herzstillstand in Systole.

12,2 Seit 10,40 Uhr absoluter Herzstillstand in Diastole. Erhält jetzt eine subcutane Injektion von 0,1 gr salzsauren Oxalpropylins.

12,7 Herzstillstand in Systole.

12,10 Mehrere kräftige Contraktionen.

Herzcontraktionen 10 in der Minute. Durch ausgeprägte Systole ausgezeichnet.

Bei der augenfälligen Uebereinstimmung des Oxalpropylins mit den bisher besprochenen Oxalbasen in seiner Wirkung auf das Herz scheint es nicht erforderlich, näher auf die letzten Versuche einzugehen, und verweise ich auf das an anderen Stellen Gesagte.

III. Wirkung des salzsauren Oxalpropylins auf den Warmblüter.

Versuch 33.

Kleiner brauner Hund. Gewicht 3060 Gramm.

9,15 Erhält 0,2 Gramm salzsaures Oxalpropylin unter die Rückenhaut.

9,20 Das Thier wird ängstlich, zittert am ganzen Körper, verkriecht sich, bellt heftig, wenn es gereizt wird, lässt die Fäces abgehen.

9,35 Bleibt ruhig sitzen, lässt sich nicht vertreiben, das Zittern nimmt an Stärke zu.

9,40 Kommt plötzlich ganz lebhaft zugelaufen und zeigt von da ab ein vollständig normales Verhalten.

10,16 Erneuerte subcutane Injektion von 0,2 Gramm Oxalpropylin.

10,22 Läuft umher; Pupillen reagiren normal.

10,45 Bleibt andauernd sitzen; die Bewegungen, zu denen das Thier veranlasst wird, werden nur sehr träge ausgeführt, es lässt sich immer schnell wieder nieder. Respiration 36 in der Minute.

11,15 Schläft. Respiration 32 in der Minute.

11,30 Ebenso.

11,35 Respiration 32 in der Minute; die Pupillen reagiren normal. Der Hund taumelt etwas beim Gehen, setzt sich immer wieder nieder.

11,45 Lässt Fäces und Harn abgehen.

11,58 Respiration 24 in der Minute; auf der Höhe derselben beobachtet man constant ein von den hinteren Extremitäten beginnendes über den ganzen Körper sich fortsetzendes heftiges Zittern. Das Thier liegt zusammengekauert am Boden.

12,05 Respiration 24 in der Minute. Das Zittern dauert fort.

12,15 Die Bewegungen des Thieres sind schwankend; es ist seiner hinteren Extremitäten nicht mehr mächtig.

12,30 Respiration 24 in der Minute. Der Hund liegt zusammengekauert und theilnamlos da.

12,55 Erhebt und bewegt sich ziemlich lebhaft; der Gang mit den hinteren Extremitäten ist immer noch schwankend. Das Zittern lässt nach.

Am Nachmittage zeigte das Thier ein ganz normales Verhalten.

Versuch 34.

Kleine Katze (Gewicht 380 Gramm).

10,25 Erhält 0,05 salzsaures Oxalpropylin unter die Rückenhaut.

10,30 Es beginnt ein mässig starkes von den hinteren Extremitäten sich über den ganzen Körper verbreitendes Zittern.

Die Bewegungen des Thieres besonders mit den hinteren Extremitäten sind sehr unbeholfen. Es schreit und sucht sich zu verkriechen. Die Respiration ist beschleunigt. Die Haare sind gesträubt.

10,35 Heftiger klonischer Krampfanfall, der sich schnell mehrere Male wiederholt. Die Katze reagirt energisch durch Schlagen und Beissen.

10,40 Die klonischen Krämpfe gehen in ausgesprochenen Opisthotonus über. Gleichzeitig ist das Thier von einem heftigen Zittern befallen.

10,45 Die Krämpfe lassen nach, das Zittern jedoch dauert fort, das Thier liegt zusammengekauert am Boden. Respiration 88 in der Minute.

10,55 Pupillen dilatirt, reagiren sehr schwach.

11,00 Die Krämpfe kehren nicht wieder. Bewegungen werden nur mit Anstrengung ausgeführt. Speichelfluss in geringem Grade.

11,45 Die Erscheinungen nehmen mehr und mehr an Intensität ab. Die Respiration sinkt etwas, 60 in der Minute, das Thier liegt ruhig da.

12,07 Die Pupillen reagiren gut, ziemlich starker Speichelfluss. Das Zittern lässt nach.

2,00 Das Thier zeigt ein vollkommen normales Verhalten.

Versuch 35.

Kleine Katze von demselben Wurf; Gewicht 370 Gramm.

8,55 Erhält 0,1 Gr. salzsaures Oxalpropylin unter die Rückenhaut. Das Thier wird alsbald von einem heftigen Zittern befallen, läuft ängstlich umher und sucht sich zu verkriechen.

9,00 Starker Speichelfluss tritt auf.

9,07 Bewegungen vermag das Thier nicht mehr auszuführen, da es seiner hinteren Extremitäten nicht mächtig ist. Der Speichelfluss hört auf.

9,15 Das zunehmende starke Zittern steigert sich zu einem heftigen allgemeinen klonischen Krampfanfall, in welchem das Thier hin und her geschleudert wird. Die Pupillen sind ad maximum dilatirt. Die Zunge dunkelroth, Respiration 120 in der Minute.

9,25 Nach kurzer Ruhe, während deren die Katze somnolent daliegt, erfolgt ein neuer stärkerer klonisch tonischer Krampfanfall.

9,35 Die Krämpfe wiederholen sich in derselben Stärke, die Respiration ist jagend.

9,40 Die Krämpfe lassen plötzlich nach; das Thier fällt auf die Seite und bleibt so liegen. Respiration nicht mehr wahrzunehmen. Die Mundhöhle erscheint bleich; Zunge ist cyanotisch gefärbt.

9,45 Eröffnung des Thorax. Das Herz contrahirt sich noch beständig 60 mal in der Minute. Der Ventrikel stellt zuerst seine Arbeit ein und verharrt in Systole. Noch 15 Minuten nach der Eröffnung sind fibrilläre Zuckungen am Diaphragma zu bemerken. Nieren blutreich.

Die Erscheinungen, wie sie uns bei Vergiftung des Warmblüters durch Oxalpropylin entgegentreten, sind je nach der Wahl des Thieres von durchaus verschiedener Art. Bei dem Hunde macht sich vorwiegend eine ausgesprochene Narkose, die sich zum festen lange andauernden Schlafe steigert, geltend; Gleichzeitig beobachten wir aber auch die beginnende Lähmung der hinteren Extremitäten, das starke, über den ganzen Körper sich verbreitende Zittern. Zu ausgebildeten Krämpfen kommt es jedoch nicht. Die Respiration bleibt normal oder steigt doch nur unbedeutend. Anders bei der Katze. Hier genügen verhältnissmässig geringe Dosen des Giftes, um in kurzer Zeit die heftigsten Krämpfe und jagende Respiration zu erzeugen. Speichelfluss, Mydriasis, Parese der Hinterextremitäten sind auf's deutlichste ausgesprochen. In mässigem Grade wird auch hier Narkose durch das Gift hervorgerufen.

Wirkung der Oxalbasen auf das ausgeschnittene Froschherz.

Die Prüfung der verschiedenen Oxalbasen ergab auf's deutlichste, dass sie beziehendlich ihrer Herzwirkung einen dem Atropin ähnlichen Einfluss entfalten, dass sie insbesondere gleich dem Atropin den durch Muscarin bedingten diastolischen Herz-

stillstand aufzuheben vermögen. Zugleich wurde auf die Möglichkeit aufmerksam gemacht, dass die Oxalbasen auch durch direkte Beeinflussung der im Herzmuskel selbst liegenden Ganglien die Veränderung in der Herzthätigkeit hervorbringen könnten.

Um diese Frage zu entscheiden, musste der Einfluss der zum Herzen gehenden Nerven möglichst vollständig aufgehoben werden, was am sichersten durch Ausschneiden des Herzens aus dem Körper erzielt wurde.

Die nun folgenden diesbezüglichen Versuche mit Chloroxalmethylin und Chloroxalaethylin, Oxalaethylin und Oxalpropylin (Chloroxalpropylin und Oxalmethylin mussten wegen mangelnden Materials von der Untersuchung ausgeschlossen bleiben) wurden in der Weise angestellt, dass zunächst von jedem der genannten Gifte eine 1 %ige wässerige Lösung bereitet und dann bei gleich grossen starken Fröschen das Herz blosgelegt und ausgeschnitten wurde. Dasselbe wurde alsdann sofort in eine der Lösungen gebracht und seine Thätigkeit beobachtet. Als Controle diente das Herz eines ebenso grossen Frosches in einer 1 %igen Kochsalzlösung.

Versuch 36.

Chlorhaltige Oxalbasen.

Zeit	1%ige Kochsalzlösung	1%ige Chloroxalmethylinlösung	1%ige Chloroxaläthylinlösung
10,40	Das ausgeschnittene Herz wird in die Lösung gebracht.		
10,42	60 normale Contraktionen.		
10,45	60 norm. Contr.		
10,46	60 norm. Contr.	Das ausgeschnittene Herz wird in die Lösung gebracht.	
10,47	60 norm. Contr.	32 sehr kräftige Contraktionen in der Minute.	
10,48	56 norm. Contr.	32 Contraktionen; dieselben lassen an Kraft nach.	

Zeit	1%ige Kochsalzlösung	1%ige Chloroxalmethylinlösung	1%ige Chloroxaläthylinlösung
10,49	50 Contraktionen, dieselben werden schwach.	32 undeutliche Contraktionen.	Das ausgeschnittene Herz wird in die Lösung gebracht. Das Herz steht für ganz kurze Zeit still.
10,50	Die Contraktionen werden undeutlich.	Das Herz steht still.	Es beginnen kräftige Contraktionen.
10,52			18 kräftige Contraktionen in der Minute.
10,54			20 Contraktionen.
10,55	Contr., wenn auch undeutlich, werden noch 11,15 wahrgenommen.		20 Contraktionen, dieselben werden jedoch schwach.
10,58			Herzstillstand.

Versuch 37.

Chlorfreie Oxalbasen.

Zeit	1%ige Kochsalzlösung	1%ige Oxaläthylinlösung	1%ige Oxalpropylinlösung
6,16	Das ausgeschnittene Herz wird in die Lösung gebracht.		
6,17	56 Contraktionen in der Minute. Dieselben sind vollkommen normal.		
6,19	56 Contraktionen in der Minute.	Das ausgeschnittene Herz wird in die Lösung gebracht.	
6,20	56 Contraktionen.	32 sehr energische Contraktionen.	
6,21	54 Contraktionen.	Ebenso wie 6,20.	Das ausgeschnittene Herz wird in die Lösung gebracht.
6,22	54 Contraktionen.	32 energische Contraktionen.	32 sehr kräftige Contraktionen in der Min.
6,25	46 normale Contraktionen.	Die Contraktionen bleiben dieselben an Frequenz und Intensität.	32 kräftige Contraktionen.
6,28	42 Contraktionen.	32 kräftige Contraktionen.	30 kräftige Contraktionen.

Zeit	1%ige Kochsalzlösung	1%ige Oxaläthylinlösung	1%ige Oxalpropylinlösung
6,29	42 Contraktionen.	30 Contraktionen.	30 ebensolche Contraktionen.
6,30	40 Contraktionen.	28 Contraktionen.	30 Contraktionen.
6,31	38 Contraktionen.	28 Contraktionen.	30 Contraktionen; dieselben lassen an Intensität nach.
6,36		28 Contraktionen; dieselben erscheinen nicht mehr so kräftig wie 6 Uhr 28.	
6,37	34 Contraktionen.	26 Contraktionen.	
6,40	32 Contraktionen.		
6,43		24 Contraktionen.	
6,45			28 Contraktionen.
6,46	28 Contraktionen; dieselben werden immer schwächer.		
6,48	Die Contraktionen werden immer schwächer, sind kaum zu zählen.	24 Contraktionen.	28 Contraktionen.
6,49	26 Contraktionen, dieselben sind sehr schwach.	29 Contraktionen.	28 Contraktionen, dieselben werden immer schwächer.
6,50	Die Contraktionen bestehen nur noch in ganz undeutlichen Bewegungen des Herzmuskels. Es werden jetzt einige Tropfen Oxalpropylin auf das Herz geträufelt; darauf erfolgen sofort 24 energische Contraktionen.		
6,53	Diese Contraktionen werden schwächer, sind aber immer noch deutlich. 18 Contr. in der Minute.	24 schwache Contraktionen.	28 Contraktionen.
6,56	16 nur angedeutete Contraktionen. Neues Aufträufeln von Oxalpropylin hat mehrere kräftige Contraktionen zur Folge.		

Zeit	1%ige Kochsalzlösung	1%ige Oxaläthylinlösung	1%ige Oxalpropylinlösung
7,0	Undeutliche Bewegungen des Herzens.	20 ganz schwache Contraktionen.	28 schwache Contraktionen.
7,6	Absoluter Herzstillstand.		
7,10		Die Herzaktion wird immer undeutlicher. Die Contraktionen sind nicht mehr zu zählen.	24 Contraktionen, jedoch sehr undeutlich.
7,30		Absoluter Herzstillstand.	
7,45			Absoluter Herzstillstand.

Fassen wir zunächst die Thätigkeit des Normalherzens in's Auge, so ergibt sich: Im Beginne ist die Frequenz der Herzcontraktionen nur um ein ganz geringes herabgesetzt im Vergleich zu der eines noch im Körper befindlichen Herzens. Die Contraktionen nehmen dann allmählig und stetig an Zahl ab, bis endlich nach längerer Zeit Stillstand des Herzens erfolgt. Der Modus der Herzcontraktionen ist anfänglich vollständig normal, erst spät werden letztere undeutlich, so dass schliesslich ihre Frequenz nicht mehr zu controliren ist. Vollständig anders verhält sich die Thätigkeit der beiden Versuchsherzen. Sobald letztere in die Lösungen gebracht sind, sinkt die Anzahl der Contraktionen, mit der des Normalherzens verglichen, fast auf die Hälfte herab. Die Frequenz bleibt dann ziemlich dieselbe, bis schliesslich auch hier die Herzthätigkeit so undeutlich wird, dass die Zahl der Contraktionen nicht mehr bestimmt werden kann. Der Modus der Contraktionen ist ebenfalls durchaus verschieden von dem des Normalherzens. Von Anfang an ist die Energie bedeutend erhöht, und bemerkt man, wie auch in den früheren Versuchen ein deutliches Ueberwiegen der Systole über die Diastole an Intensität und Dauer. In den späteren Stadien nimmt natürlich auch diese Erscheinung ab. Endlich

ist noch zu bemerken, dass der absolute Stillstand des Herzens bei den Versuchsherzen relativ viel später erfolgt als bei dem Normalherzen.

Dass es sich hier um eine direkte Einwirkung der Gifte auf die im Herzen liegenden Nervencentren handeln muss, leuchtet von selbst ein. Dafür spricht aber auch noch folgender Umstand. Wenn man auf das fast stillstehende Kochsalzherz einige Tropfen 1% Oxalpropylinlösung aufträufelte (Vers. 37, 6 Uhr 20) erfolgte sofort eine grössere Anzahl kräftiger Contraktionen. Dass diese nicht etwa durch den mechanischen Reiz hervorgerufen wurden, geht aus der grossen Anzahl und der Intensität, mit welcher letztere auftraten, hervor.

Es fragt sich, welcher Art diese Centren sind, die von den Giften beeinflusst werden. Hierüber gibt folgender von Hertz mit Chloroxalaethylin angestellter Versuch[1]) Aufschluss. Nachdem bei einer Rana esculenta das Herz blosgelegt war, reizte Hertz den Venensinus, den Sitz der Hemmungsapparate im Herzen, elektrisch, worauf sofort Stillstand des Herzens in Diastole erfolgte. Später als das Herz wieder mit der früheren Frequenz und Stärke pulsirte, wurde demselben Frosche 0,01 Gr. Chloroxalaethylin subcutan injicirt. Zehn Minuten nach der Injektion wurde der Venensinus wieder mit derselben Stromstärke wie früher gereizt, aber ohne Erfolg, und selbst die stärksten Ströme brachten das Herz nicht zum Stillstand, es erfolgten vielmehr starke Contraktionen. Es war also offenbar durch das Gift die Thätigkeit des Hemmungsapparates gelähmt.

Jedenfalls ergeben die zuletzt angestellten Versuche, dass die Oxalbasen die im Herzen gelegenen Centren beeinflussen und der Hertz'sche Versuch lässt auf eine Lähmung des Hemmungsapparates schliessen. Ob eine Einwirkung auf die Herzthätigkeit durch den Vagus dabei völlig auszuschliessen ist, lasse ich dahin gestellt.

---

1) l. c. pag. 29 Vers. 32.

Wenn wir kurz die Erscheinungen, welche die verschiedenen Oxalbasen im thierischen Organismus hervorrufen, zusammenfassen, so haben wir zunächst darauf hinzuweisen, dass allein nur die Wirkung auf die Herzthätigkeit des Kaltblüters allen, chlorhaltigen und chlorfreien Basen gemeinsam ist. Sie wirken, wie wir gesehen durch Ausschaltung der die Herzthätigkeit hemmenden Centren, beziehungweise Nervenbahnen.

Im übrigen müssen wir die Wirkungen trennen, je nachdem sie von den chlorhaltigen oder chlorfreien Oxalbasen veranlasst wurden.

Nach Application der letzteren tritt bei dem Kaltblüter sofort eine stark erhöhte Reflexerregbarheit auf, die bei mässigen Dosen lange Zeit in derselben Stärke verharrt, bei grösseren jedoch in dem Grade als überhaupt die sämmtlichen Lebenserscheinungen schwinden, abnimmt. Gleichzeitig bilden sich von den hinteren Extremitäten beginnende Lähmungen aus, die bald die ganze Muskulatur ergreifen. Krämpfe der Extremitäten- und Bauchmuskulatur beobachtet man in allen Stadien der Vergiftung. Die Respiration schwindet schnell vollständig. Eine deutliche Narkose macht sich erst relativ spät geltend.

Der Einfluss der chlorfreien Basen auf den Warmblüter ist je nach der Wahl der zum Experiment benutzten Thierart vollständig verschieden. Bei der Katze fällt uns zunächst die hochgradige Erregung auf, die noch lange Zeit nach der Injektion des Giftes anhält; ferner ein über den ganzen Körper hinziehendes und bis in die spätesten Stadien hinein zu beobachtendes Zittern. Es steigert sich dieses schon bei mässig grossen Dosen allmählich zu langdauernden klonisch-tonischen Krämpfen, die Respiration ist jagend und oberflächlich. Im Beginne der Vergiftung macht sich ferner ein heftiger Speichelfluss bemerklich, der jedoch später meist in das Gegentheil umschlägt. Endlich, beginnende Lähmung der Hinterextremitäten und ausgeprägte Mydriasis sind bei der Vergiftung der Katze constante Erscheinungen. In beschränktem Masse tritt auch Narkose auf.

Beim Hunde treten die Krampferscheinungen entschieden in den Hintergrund. Hier kommt es vielmehr nur zu einem

über den ganzen Körper sich erstreckenden Zittern; ferner ist eine anfängliche Erregung kaum zu bemerken, dagegen entfalten die Gifte von vornherein eine deutlich narkotische Wirkung. Die Parese der Hinterextremitäten beobachtet man hier ebenso wie bei der Katze. Die Respiration ist in keiner Weise verändert.

Bei den chlorhaltigen Basen macht sich nach Injektion des Giftes eine erhöhte Reflexerregbarkeit am Kaltblüter nicht geltend. Letztere bleibt allerdings für kürzere Zeit ganz deutlich erhalten und stärkere Reize rufen auch noch später mehr oder weniger prompte Reaktion hervor. Dagegen tritt sofort in der deutlichsten Weise eine Narkose auf; das Thier bleibt beim Anfassen still sitzen und erträgt alsbald andauernd die Rückenlage. Ein weiteres Unterscheidungsmoment zwischen den Wirkungen der chlorhaltigen und der chlorfreien Oxalbasen erblicken wir in dem Verhalten der Muskulatur. Eine Lähmung derselben durch die chlorhaltigen Basen ist selbst in den spätesten Stadien der Vergiftung nicht zu bemerken. Die Hinterextremitäten bleiben vielmehr dauernd angezogen; erst wenn alle Lebenserscheinungen geschwunden sind, bleiben sie ausgestreckt liegen. Spontane Muskelzuckungen werden nicht beobachtet.

Auch in Bezug auf die Wirkungen der Gifte bei dem Warmblüter herrscht eine grosse Differenz zwischen chlorhaltigen und chlorfreien Basen.

Nach Application der ersteren tritt vor allem die Narkose in den Vordergrund, weder Lähmungen noch Krämpfe werden hier beobachtet. Die Bewegungen des Thieres erscheinen vielmehr, abgesehen von dem durch die Narkose bedingten taumelnden Gang, vollständig normal. Mydriasis ist nicht zu bemerken, im Gegentheil reagiren die Pupillen auch nach grossen Dosen auf das prompteste. Die Respiration wird ebenso wenig durch das Gift alterirt. Constant ist von Anfang an ein beträchtlicher Speichelfluss vorhanden. Diese Wirkungen der chlorhaltigen Basen sind bei Katze und Hund im Allgemeinen dieselben. Bei letzterem stellt sich ab und zu noch Erbrechen ein.

Wenn Hugo Schulz für das von ihm untersuchte Oxal-

äthylin angiebt, dass dasselbe in seinen sämmtlichen Erscheinungen, welche es am thierischen Organismus und besonders in der Herzthätigkeit hervorruft, sich dem Atropin ähnlich verhalte, dass man nur grössere Gaben des Giftes nöthig habe, um das zu erreichen, was das genannte Alkaloid in geringsten Mengen bewirkt, so zeigen unsere Versuche, dass dieser Satz für sämmtliche drei chlorfreien Oxalbasen seine Gültigkeit hat, dass ferner die chlorhaltigen Basen, worauf Hugo Schulz für Chloroxaläthylin aufmerksam macht, eine den chlorfreien vollständig entgegengesetzte Wirkung entfalten, dass nur die Einwirkung auf das Herz beiden Arten von Basen in gleicher Weise zukomme.

Es fragt sich also woher rührt dieser auffallende Gegensatz in der Wirkung nah verwandter Basen? Hugo Schulz erklärt denselben in folgender Weise:

„Injiciren wir einer Katze Chloroxaläthylin, so spaltet sich aus demselben im Organismus, speciell im Gebiete des centralen Nervengewebes, Chlor ab. Vermöge des deprimirenden Einflusses, den das freiwerdende Chlor auf die Nervenzellen ausübt[1]), lässt es die gleichzeitig auftretende Oxaläthylinwirkung nicht zum Ausdruck gelangen, die durch letzteres, wenn allein eingeführt, hervorgerufene Erregung kommt nicht zu Stande. So bringen wir also im Chloroxaläthylin gewissermassen Gift und Gegengift zu gleicher Zeit in den Organismus, wir erzielen eine dualistische Wirkung. Durch die Spaltung welche dasselbe erleidet, wird derselbe Effekt hervorgerufen, wie wenn wir z. B. Morphium und Atropin auf dasselbe Thier einwirken lassen. Ein Gehirn, das sich unter dem Einflusse des Morphiums befindet, ist der erregenden Kraft des Atropin nicht mehr zugänglich, und ebenso sehen wir in unserem Falle, wie das in derselben Verbindung miteingeführte Chlor die centralen Nervenorgane vor der verderblichen Wirkung, die das Oxaläthylin für sich allein hervorrufen würde, schützt.“

Es wäre endlich noch von grossem Interesse zu bestimmen, ob gleiche Mengen chlorhaltiger oder chlorfreier Basen unter

1) Binz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1881. Bd. XIII. S. 142.

gleichen Bedingungen applicirt gleich starke Wirkungen entfalten, d. h. einen gleichen Giftigkeitsgrad besitzen, oder ob letzterer sich mit dem grösser werdenden Molekulargewicht der Basen ändert. Diese Frage kann aber nur dann mit Bestimmtheit entschieden werden, wenn mit den verschiedenen Giften gleichzeitig an gleichgrossen Thieren derselben Art experimentirt wird. Hierzu fehlte jedoch das Material. Aus der Betrachtung der Versuche scheint indess schon jetzt hervorzugehen, das die Oxalbasen mit wachsendem Molekulargewicht eine intensivere Wirkung hervorbringen.

Zum Schlusse sei es mir gestattet, Herrn Professor Dr. Binz, in dessen Laboratorium ich diese Versuche anstellen durfte, sowie Herrn Dr. Schulz für seinen freundlichen Beistand bei Anfertigung dieser Arbeit meinen herzlichen Dank auszusprechen.

Vita.

Geboren wurde ich Johannes Nepomuk Bruno Mayer zu Coblenz am 6. Oktober 1855 als Sohn des Dr. med. Josef Mayer, Arzt zu Coblenz, und der Magdalena Mayer, geb. Mosler. Ich bekenne mich zur katholischen Confession.

Ich besuchte das Gymnasium zu Coblenz, erhielt Ostern 1877 das Zeugniss der Reife und widmete mich darauf dem Studium der Medicin an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn. Am Ende meines vierten Semesters bestand ich das tentamen physicum, leistete alsdann im 5. Bad. Inf.-Reg. N. 113 zu Freiburg i. B. meiner halbjährigen activen Dienstverpflichtung Genüge und kehrte im Wintersemester 1879/80 nach Bonn zurück, wo ich bis zum Herbste 1881 immatrikulirt blieb.

Im Wintersemester 1881/82 bestand ich die ärztliche Staatsprüfung und am 12. Mai dieses Jahres das rigorosum. Seit dem 1. April diene ich als einjährig-freiwilliger Arzt in Coblenz. Meine academischen Lehrer waren die Herren Professoren und Docenten in Bonn: Binz, Burger, Busch, Clausius, Dittmar, Doutrelepont, Finkler, von Hanstein, A. Kekulé, Koester, v. La Valette, von Leydig, Madelung, Nussbaum, Obernier, Pflüger, Rühle, Saemisch, Schaaffhausen, Schulz, Veit, Zuntz. In Freiburg: Latschenberger und Maass.

Allen diesen meinen hochverehrten Lehrern meinen besten Dank.

Thesen.

1) Die narkotisirende Kraft des aus seinen Verbindungen im Organismus freiwerdenden Chlors geht auch aus den in dieser Arbeit mitgetheilten Versuchen hervor.
2) Die akute Pneumonie ist in vielen Fällen eine Infektionskrankheit.
3) Die Anwendung des Jodoforms im Kriege ist zu verwerfen.

Opponenten:

Dr. Breidenbend, Arzt.
Dr. Keseberg, Arzt.
Conr. Heyder, stud. med.